

论 著
(临床研究)

糖尿病足骨髓炎抗生素治疗时程及预后影响因素

姚 远, 吴 静, 郑新莉, 张 姣, 郑 伟

【摘要】 目的 探讨糖尿病足骨髓炎治疗过程中抗生素的使用时间对预后的影响。**方法** 收集 2022 年 6 月至 2024 年 5 月明光市人民医院内分泌科因糖尿病足感染就诊的患者。将确诊糖尿病足的患者随机分成 2 组: 短程组(抗生素治疗 20 d, $n=78$)、长程组(抗生素治疗 35 d, $n=79$)。比较两组中发生骨髓炎患者的临床结局, 并通过 Logistic 回归分析影响骨髓炎愈合的风险因素。**结果** 短程组 36 例患者发生糖尿病足骨髓炎, 其中, 24 例骨髓炎完全缓解, 22 例糖尿病创面愈合; 长程组 40 例发生糖尿病足骨髓炎, 其中, 26 例骨髓炎完全缓解, 24 例糖尿病创面愈合。Logistic 回归分析结果显示, DFI 创面评分 >16 、红蓝光照射、下肢动脉介入或手术治疗及部分切除感染/坏死骨组织是影响糖尿病足骨髓炎临床预后的因素($P<0.05$)。**结论** 糖尿病足骨髓炎的治疗过程可适当控制抗生素的使用时间, 有助于降低细菌耐药; 患者的初始糖尿病创面评分与预后相关, 治疗过程中, 应积极开展红蓝光照射治疗、微创治疗扩张血管, 改善血供, 促进愈合, 严格控制开展部分切除感染/坏死骨组织的手术。

【关键词】 糖尿病足骨髓炎; 抗生素; 风险因素**【中图分类号】** R587.1**【文献标志码】** A**【文章编号】** 2097-2768(2025)01-0063-04**【DOI】** 10.16571/j.cnki.2097-2768.2025.01.010

Study on the duration of antibiotic therapy and prognostic factors for osteomyelitis of diabetes foot

YAO Yuan¹, WU Jing¹, ZHENG Xinli², ZHANG Jiao³, ZHENG Wei²

(1. Department of Endocrinology, Mingguang People's Hospital, Chuzhou 239473, Anhui, China; 2. Cadre Ward, the 903th Hospital of the Joint Logistics Support Force, PLA, Hangzhou 310013, Zhejiang, China; 3. Department of Ultrasound, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To compare the effects of the duration of antibiotic therapy on the prognosis of osteomyelitis of diabetic foot. **Methods** We prospectively recruited the patients with diabetic foot infections from June 2022 to May 2024 in the Endocrinology Department of Mingguang People's Hospital. These patients were randomly divided into two groups: one receiving short-term antibiotic therapy (20 days, $n=78$) and the other receiving long-term antibiotic treatment (35 days, $n=79$). The clinical outcomes of these patients with osteomyelitis were compared. The risk factors affecting the osteomyelitis remission were analyzed by Logistic regression. **Results** In the short-term antibiotic treatment group, 36 patients developed osteomyelitis of diabetes foot, with 24 patients achieving complete remission and 22 patients experiencing diabetic wound healing. In the long-term antibiotic group, 40 patients developed osteomyelitis of diabetic foot with 26 patients achieving complete remission of osteomyelitis and 24 patients experiencing diabetic wound healing. Logistic regression analysis showed that diabetic foot infection (DFI) wound score >16 , red and blue light therapy, lower limb artery intervention or surgical treatment, and partial amputation of infected and necrotic bones were significant factors affecting osteomyelitis remission in diabetic foot ($P<0.05$). **Conclusion** We should properly control the use time of antibiotics during the treatment of osteomyelitis of diabetic foot, which is helpful to reduce bacterial resistance. The initial DFI wound score is a prognostic indicator, and Interventions such as Red and blue light therapy, minimally invasive treatments to improve blood and oxygen supply, and cautious partial amputation of infected and necrotic bones are recommended to enhance outcomes.

作者单位: 239473 滁州, 明光市人民医院内分泌科(姚 远、吴 静); 310013 杭州, 解放军联勤保障部队第九〇三医院干部病房(郑新莉、郑 伟); 210002 南京, 东部战区总医院超声诊断科(张 姣)

通信作者: 郑 伟, E-mail: zhengwei90313@163.com

【Key words】 osteomyelitis of diabetic foot; antibiotics; risk factor

0 引言

随着经济社会的发展和生活方式的快速变化,我国糖尿病的发病率呈现升高趋势,糖尿病总人数估计已超过 1 亿,严重损害国民生命健康和生存质量^[1]。糖尿病足是糖尿病的严重并发症之一,治疗复杂,容易反复。据统计,糖尿病患者 1 年内新发糖尿病足溃疡比例为 8.1%,已经发生过糖尿病足溃疡的患者 1 年内新发溃疡比例为 31.6%^[2]。糖尿病足骨髓炎是糖尿病足溃疡与感染患者住院时间延长、截肢、致残的重要原因,在门诊糖尿病足感染患者中约占 20%,住院的糖尿病足感染患者中约占 50%~70%^[3-4]。糖尿病足骨髓炎的治疗依靠控制血糖、抗生素使用、清创、改善创面血供与氧供、外科介入等综合性手段,其中,抗生素的有效使用非常重要,能够抑制细菌生长,促进创面愈合,但长期使用也会导致抗生素相关不良反应和细菌耐药^[5-6]。

我国临床治疗糖尿病足骨髓炎时,往往因其病情复杂、复发率高而偏向使用 5~6 周,甚至更长时间的抗生素。欧美国家内科医师治疗糖尿病足骨髓炎,使用抗生素的时间也很长。研究显示,仅有 23% 的糖尿病足骨髓炎患者抗生素的使用时间小于 6 周^[7];研究表明,糖尿病足骨髓炎患者平均口服抗生素时间可达 40 周^[8]。这些长时间给予糖尿病足骨髓炎患者抗生素治疗的背后,是否可以增加糖尿病足骨髓炎的缓解和治愈率,目前尚无确切的证据予以支持。近年来,研究提示,适当的缩短抗生素的使用时间不会影响糖尿病足骨髓炎的预后而有利于减少抗生素的滥用^[9]。因此,本研究比较糖尿病足骨髓炎患者采用 20 d 和 35 d 抗生素治疗的疗效差异,为规范使用抗生素治疗糖尿病足骨髓炎提供指导。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2022 年 6 月至 2024 年 5 月明光市人民医院内分泌科因糖尿病足溃疡感染就诊的 248 例患者。纳入标准:年龄>18 岁;确诊糖尿病,诊断参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》和《中国 1 型糖尿病诊治指南(2021 版)》^[10-11];确诊糖尿病足骨髓炎,诊断参照《糖尿病足骨髓炎的诊断》^[12]。排除标准:腿部骨质结构完全破坏;前溯 3 d 内有抗菌药物使用史;入院后即行截肢术去除所有感染、坏死组织;合并多个器官或者远隔组织感染。最终纳入 157 例患者。本研究通过明光市人民医院临床研究伦理委员会审查(批准号:2022-031),患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 采用随机数表法将 157 例确诊糖尿病足的患者随机分为 2 组:短程组(接受 20 d 抗生素治疗, $n=78$)、长程组(抗生素治疗 35 d, $n=79$)。随访时间为 2022 年 6 月至 2024 年 5 月患者入组后的 60 d 内,每隔 10 天评估一次患者糖尿病足创面的愈合情况及骨髓炎的缓解情况,记录相关治疗方法及处置措施。60 d 后统计分析两组中发生糖尿病足骨髓炎患者的基本情况、治疗措施和临床结局及其危险因素。随访结束后,通过每方案(Per-Protocol, PP)分析阐述抗生素使用时间对预后的影响

1.2.2 分析指标 糖尿病足骨髓炎临床治疗失败定义:在随访期内发现糖尿病足骨髓炎感染未见好转,有新发部位感染或者感染复发,亦或是需要进行二次截肢手术清除感染灶和坏死骨组织。骨髓炎临床完全缓解定义:在随访期内发现骨髓炎感染消退,影像学上骨感染征象消失。踝肱指数:正常值为 0.9~1.3, 0.71~0.9 为轻度缺血, 0.5~0.7 为中度缺血, <0.5 为重度缺血,重度缺血易导致坏疽。DFI 创面评分共包含以下评估指标:引流液性状评估、创面红斑、硬结、压痛、静息疼痛、局部皮温变化、创面大小、深度以及边缘损伤程度,评分在 3~49 分,分数越高表示创面损伤程度越重^[13]。

1.3 抗生素使用方法 抗生素选择采用降阶梯方式,在经验性抗生素的基础上,根据深部组织或者骨组织培养结果及药敏试验来选择敏感性高、生物利用度高(即具有良好的骨渗透性)的抗生素。口服抗生素选用克林霉素、左氧氟沙星、利奈唑胺及利福平,利福平联合其他抗生素,不单独使用;静脉抗生素选用万古霉素、替加环素及利奈唑胺。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 23 软件进行数据分析。对于计量资料进行正态分布和方差齐性检验后,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间均值比较行 t 检验;计数资料采用频数描述,组间比较行 χ^2 检验;多因素风险分析行 Logistic 回归。以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 糖尿病足骨髓炎抗生素短程与长程疗法比较 短程组 36 例患者发生糖尿病足骨髓炎,其中,24 例骨髓炎完全缓解,22 例糖尿病创面愈合;长程组 40 例发生糖尿病足骨髓炎,其中,26 例骨髓炎完全缓解,24 例糖尿病创面愈合。短程组和长程组年龄、性别、BMI、脚趾骨髓炎、Charcot 关节病比例等变量比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 糖尿病足骨髓炎患者抗生素短程与长程治疗的分析比较

Table 1 Comparison of short term and Long term antibiotic therapy in patients with osteomyelitis of diabetes foot

变量	短程组(n=36)	长程组(n=40)	P值
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	68.4±6.8	70.1±8.9	0.357
性别(n)			0.790
男	16	19	
女	20	21	
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	24.5±2.6	24.8±2.9	0.638
脚趾骨髓炎(n)	16	17	0.865
Charcot 关节病(n)	2	2	0.913
踝肱指数($\bar{x}\pm s$)	0.61±0.09	0.63±0.10	0.364
DFI 创面评分($\bar{x}\pm s$)	15.8±4.2	17.1±5.5	0.255
病原菌类型(n)			0.962
金葡萄	15	18	
链球菌	4	6	
革兰阴性菌	10	10	
混合感染	16	18	
外科清创次数($\bar{x}\pm s$)	1.28±0.21	1.31±0.25	0.575
部分切除感染/坏死骨组织(n)	8	9	0.975
红蓝光照射(n)	8	10	0.776
静脉抗菌素使用时间($\bar{x}\pm s$,d)	5.9±2.2	5.4±2.0	0.302
抗菌素相关不良反应(n)	2	2	0.913
骨髓炎完全缓解(n)	24	26	0.879
糖尿病创面愈合(n)	22	24	0.920
住院时间($\bar{x}\pm s$,d)	6.5±2.5	6.7±2.8	0.745

2.2 糖尿病足骨髓炎临床完全缓解的单因素分析
骨髓炎临床完全缓解患者与临床治疗失败患者在 DFI 创面评分、脚趾骨髓炎、踝肱指数、部分切除感染/坏死骨组织比例、下肢动脉介入或手术治疗比例、红蓝光照射及住院治疗时间方面差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 糖尿病足骨髓炎临床完全缓解的单因素风险分析
Table 2 Univariate analysis on the clinical complete remission of osteomyelitis of diabetes foot

变量	临床治疗失败(n=24)	临床完全缓解(n=52)	P值
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	70.6±7.3	68.7±6.2	0.244
性别(n)			0.975
男	11	24	
女	13	28	
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	24.9±3.1	24.5±2.6	0.560
DFI 创面评分($\bar{x}\pm s$)	21.4±5.5	14.2±4.8	<0.001
脚趾骨髓炎(n)	6	27	0.028
Charcot 关节病(n)	1	3	0.771
踝肱指数($\bar{x}\pm s$)	0.56±0.14	0.65±0.10	0.002
由金葡萄引起的骨髓炎(n)	9	24	0.479
外科清创次数($\bar{x}\pm s$)	1.33±0.19	1.28±0.20	0.307
部分切除感染/坏死骨组织(n)	11	6	<0.001
下肢动脉介入或手术治疗(n)	0	8	0.042
红蓝光照射(n)	1	17	0.007
抗菌素使用时间(n)			0.856
20 d	11	25	
35 d	13	27	
住院治疗时间($\bar{x}\pm s$,d)	8.1±2.2	5.9±2.4	<0.001

2.3 糖尿病足骨髓炎临床完全缓解的多因素风险分析
Logistic 回归分析结果显示,DFI 创面评分>16、红蓝光照射、下肢动脉介入或手术治疗及部分切除感染/坏死骨组织是影响糖尿病足骨髓炎临床预后的因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 糖尿病足骨髓炎临床完全缓解的多因素风险分析
Table 3 Multivariate analysis on the clinical complete remission of osteomyelitis of diabetes foot

因素	OR 值	95% CI	P 值
DFI 创面评分>16	0.6	0.3-0.9	0.015
红蓝光照射	4.3	2.3-8.6	0.018
下肢动脉介入或手术治疗	2.3	1.8-4.1	0.008
部分切除感染/坏死骨组织	0.4	0.2-0.8	0.010

3 讨 论

糖尿病足骨髓炎具有发病率高、救治难度大,治疗周期长,患者及社会花费与成本大的特点^[14],这类患者的截肢(趾)率可高达 60% 左右^[15]。研究表明,内科有效的抗感染治疗可降低骨髓炎患者的截肢(趾)率^[16-17]。感染的皮肤和骨组织病原菌及抗生素敏感性是现阶段研究的热点,通过细菌培养结合药敏实验、高通量测序或者高分辨飞行时间质谱等手段,可快速识别病原菌及其耐药基因,选择敏感抗生素进行降阶梯治疗,这是合理选择抗生素、避免光谱抗生素滥用的有效途径之一^[18]。

减少抗生素的使用时间,是另一种减少抗生素滥用和耐药菌产生的可靠方式,但临床医师通常考虑到糖尿病足骨髓炎的治疗复杂,复发率高,加上没有明确的循证医学证据阐述对这类患者的最佳抗生素使用时间,因此,主观上会对这类患者延长抗生素的使用时程。此前,法国的一项非手术治疗的糖尿病足骨髓炎患者临床随机对照研究显示,抗生素使用 12 周或 6 周对此类患者的临床缓解率没有显著的统计学差异^[19-20],这意味着临床医师需要根据患者的创面愈合与骨髓炎消退情况及时停用抗生素。此外,6 周是否是一个最优的抗生素停用时间仍有待进一步研究。

本研究发现,糖尿病足骨髓炎患者抗生素使用 20 d 或 35 d 后,在 60 d 的随访时间内没有出现创面愈合及骨髓炎缓解率方面显著的差异,这一研究表明,可进一步减少抗生素使用时间,特别是在临床评估骨髓炎清创效果较好、感染源成功控制的情况下。除此以外,多因素风险分析结果发现,患者入院时对糖尿病足一般情况的评估(创面评分与血供状况)以及治疗方式(血管介入或手术治疗、创面红蓝光照射以及截肢方式的选择)是影响糖尿病足骨髓炎

临床预后的关键因素。患者入院后,因更加重视创面和感染骨组织部位的血供及微环境,促进组织愈合^[21-22];另一方面,行截肢手术时,要谨慎选择切除手术的范围,因为部分切除手术后遗留的病灶保守治疗难度依然很大,容易导致二次手术^[23]。

本研究仍有以下不足:单中心研究,样本量少,代表性有限;没有进行抗生素敏感与耐药的亚分类分析,为临床决策提供更加精准的指导;随访时间仅有 60 d,应随访更长的时间来判断患者的预后。接下来,应建立范围更大、收集信息更加全面和随访时间更长的队列,糖尿病足骨髓炎患者的最适抗生素使用时程,建立更加科学、规范的抗生素停用指导,避免过度使用抗生素药物。

综上所述,本研究发现糖尿病足骨髓炎的治疗过程可进一步控制抗生素的使用时间至 20 d;患者的初始糖尿病创面评分,红蓝光照射治疗,微创治疗扩张血管,严格控制开展部分切除感染/坏死骨组织的手术有助于糖尿病足骨髓炎获得临床完全缓解。

【参考文献】

- [1] Li Y, Teng D, Shi X, *et al.* Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. *BMJ*, 2020, 369:m997.
- [2] 谷涌泉. 中国糖尿病足诊治指南[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(1):19-27.
- [3] 徐旭英.《中国糖尿病足防治指南 2019》解读[J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(4):394-397.
- [4] 张效科, 苏虹霞, 段玉红.《中国糖尿病足防治指南(2019 版)》中医治疗部分解读[J]. 现代中医药, 2022, 42(2):17-19.
- [5] Armstrong DG, Tan TW, Boulton A, *et al.* Diabetic Foot Ulcers: A Review[J]. *JAMA*, 2023, 330(1):62-75.
- [6] Senneville EM, Lipsky BA, van Asten S, *et al.* Diagnosing diabetic foot osteomyelitis [J]. *Metab Res Rev*, 2020, 36 (Suppl 1): e3250.
- [7] Arias M, Hassan-Reshat S, Newsholme W. Retrospective analysis of diabetic foot osteomyelitis management and outcome at a tertiary care hospital in the UK [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (5): e0216701.
- [8] Embil JM, Rose G, Trepman E, *et al.* Oral antimicrobial therapy for diabetic foot osteomyelitis [J]. *Foot Ankle Int T*, 2006, 27 (10):771-779.
- [9] Gariani K, Pham TT, Kressmann B, *et al.* Three Weeks Versus Six Weeks of Antibiotic Therapy for Diabetic Foot Osteomyelitis: A Prospective, Randomized, Noninferiority Pilot Trial [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(7):e1539-e1545.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4):311-398.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会, 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会儿科学分会. 中国 1 型糖尿病诊治指南(2021 版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(11):1143-1250.
- [12] 徐俊, 许樟荣. 糖尿病足骨髓炎的诊断[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(2):133-135.
- [13] Uckay I, Kressmann B, Malacarne S, *et al.* A randomized, controlled study to investigate the efficacy and safety of a topical gentamicin-collagen sponge in combination with systemic antibiotic therapy in diabetic patients with a moderate or severe foot ulcer infection[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1):361.
- [14] 靳广. 糖尿病足骨髓炎诊断新进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(58):193-194.
- [15] Mutluoglu M, Sivrioglu AK, Eroglu M, *et al.* The implications of the presence of osteomyelitis on outcomes of infected diabetic foot wounds[J]. *Scand J Infect Dis*, 2013, 45(7):497-503.
- [16] Chang M, Nguyen TT. Strategy for Treatment of Infected Diabetic Foot Ulcers[J]. *Acc Chem Res*, 2021, 54(5):1080-1093.
- [17] Caravaggi C, Sganzeroli A, Galenda P, *et al.* The management of the infected diabetic foot [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2013, 9(1):7-24.
- [18] 胡萍, 邹梦晨, 曹瑛, 等. 基于 16s rRNA 高通量测序分析糖尿病足骨髓炎感染骨组织中的病原微生物[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(11):1448-1455.
- [19] Nijenhuis-Rosien L, Vriesendorp TM, Landman GW. Comment on Tone *et al.* Six-Week Versus Twelve-Week Antibiotic Therapy for Nonsurgically Treated Diabetic Foot Osteomyelitis: A Multi-center Open-Label Controlled Randomized Study [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(9):e144.
- [20] Tone A, Nguyen S, Devemy F, *et al.* Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for nonsurgically treated diabetic foot osteomyelitis: a multicenter open-label controlled randomized study [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(2):302-307.
- [21] 殷贤坤, 范露, 铁璐, 等. 富血小板血浆用于创面修复的研究进展[J]. 医学研究与战创伤救治, 2023, 36(10):1095-1099.
- [22] 王诗琪, 袁斯明. 机器学习在糖尿病足预后应用的研究进展[J]. 医学研究与战创伤救治, 2023, 36(10):1111-1115.
- [23] Gariani K, Lebowitz D, von Dach E, *et al.* Remission in diabetic foot infections: Duration of antibiotic therapy and other possible associated factors [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(2):244-251.

(收稿日期:2024-08-20; 修回日期:2024-10-06)

(责任编辑:杨建鑫; 英文编辑:朱一起)